

Asociación molecular de tioxanten-9-ona con algunos alcoholes lineales en benceno

Gladys Ferrer-Amado¹, Néstor Cubillán², Joan Vera¹ e Ysaías J. Alvarado¹

¹Laboratorio de Caracterización Molecular y Biomolecular (LCMB),
Departamento de Investigación y Tecnología de los Materiales y Ambiente (DITeMA).

²Laboratorio de Electrónica Molecular (LEM), Departamento de Química.

Facultad Experimental de Ciencias, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

yalvarad@ivic.gob.ve; yalvaradofec@yahoo.com

Resumen

En este trabajo se presenta un estudio sobre la interacción de la molécula Tioxanten-9-ona (TX9ONA) con algunos alcoholes lineales utilizando benceno como solvente. Mediante refractometría de alta resolución y la teoría de polarización de mezclas de Colter-Grunwald-Haley se calcularon las constantes de equilibrio para la formación de los complejos débiles de estequiometría 1:1. Estas constantes fueron pequeñas en magnitud y mostraron una tendencia a disminuir con el incremento del número de grupos metileno en la cadena alifática de los alcoholes. El metanol presentó un comportamiento anómalo en la serie estudiada. La formación de un complejo de asociación con TX9ONA es termodinámicamente desfavorable. El cambio en volumen para la formación del complejo incrementa con el largo de la cadena alifática del alcohol. Estos resultados se discutieron en términos de polaridad y tamaño del alcohol.

Palabras clave: tioxanten-9-ona, refractometría de alta resolución, modelo de Colter-Grunwald-Haley.

Molecular Association of Thioxanthen-9-one with Some Linear Alcohols in Benzene

Abstract

This work presents a study about interaction between the thioxanthen-9-one (TX9ONA) molecule and some linear alcohols, using benzene as a solvent. Through high resolution refractometry and Grunwald-Haley-Colter's theory of mixture polarization, equilibrium constants for the formation of weak complexes of 1:1 stoichiometry were calculated. These constants were small in magnitude and tended to decrease as the number of methylene groups in the aliphatic chain of the alcohols increased. Methanol presented an anomalous behavior in the studied set. Formation of an association complex with TX9ONA is thermodynamically unfavorable. Volume change for the complex formation increases with the length of the aliphatic alcohol chain. These results were discussed in terms of polarity and size of the alcohol.

Keywords: thioxanthen-9-one, high resolution refractometry, Colter-Grunwald-Haley model.

1. Introducción

El estudio de la interacción no covalente de moléculas y la respectiva formación de complejos estequiométricos débiles es un área de investigación que a pesar de su vieja data, aún atrae mucho interés por sus implicaciones químicas, físicas y biológicas [2, 6, 8, 11, 13, 15, 16, 18, 20]. Actualmente, existen diversas tecnologías para estudiar la formación de complejos en presencia y ausencia de solventes inertes, sin embargo, estas tecnologías son muy costosas y requieren personal altamente capacitado. En contraste, la refractometría convencional es una técnica relativamente económica, sencilla y altamente sensible con la cual se pueden detectar las interacciones intermoleculares soluto-soluto, soluto-solvente y solvente-solvente que ocurren en un medio complejo. De hecho, con esta técnica se ha reportado la determinación de la constante de asociación o formación de complejos débiles en solución vía apilamiento xxxx, N-H-xxxx y enlaces de hidrógeno [3, 5, 14, 17, 19].

Adicionalmente, Colter, Haley y Grunwald hace más de 40 años desarrollaron una base teórica para interpretar los resultados refractométricos y así obtener, bajo un esquema de titulación sucesiva, tanto la constante de asociación como los cambios volumétricos involucrados en el proceso de formación del complejo débil [3, 5].

Es importante mencionar que no se han reportado hasta el momento estudios de este tipo en moléculas de interés antineoplásico. De allí, que en este trabajo reportamos la determinación de la constante de asociación de una molécula de relevancia en estudios antineoplásicos como thioxanthen-9-ona, referenciada en adelante como TX9ONA (Figura 1) con algunos alcoholes alifáticos de cadena lineal en benceno como solvente, usando refractometría de alta resolución y el modelo de polarización electrónica propuesto por Colter, Haley y Grunwald. En este trabajo se evaluó también el efecto del tamaño de la cadena en el alcohol alifático sobre la energía libre de formación del complejo débil.

2. Metodología

2.1. Sección teórica

El método refractométrico desarrollado por Colter, Haley y Grunwald [3, 5] está basado en la ecuación de polarización electrónica de Lorentz-Lorenz, y proporciona información acerca de la estabilidad de complejos moleculares débiles donde ocurre la interacción entre los grupos donadores y aceptores de electrones involucrados en el equilibrio que se muestra en la Ec. 1:



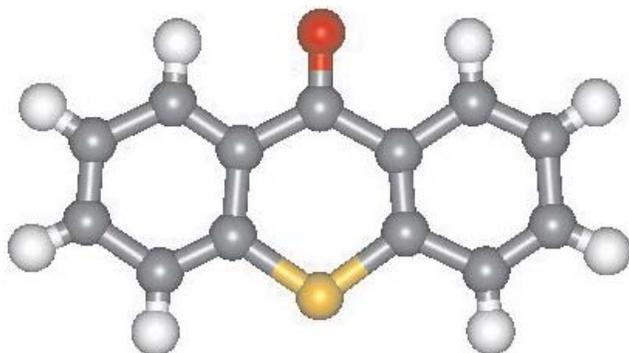


Figura 1. Molécula de Tioxanten-9-ona (TX9ONA).

donde D es la molécula donadora, A es la molécula aceptora, C es el complejo molecular de estequiometría 1:1 y K es la constante de equilibrio.

En este modelo, los índices de refracción de la solución n (soluto donador + aceptor + solvente) y del medio n_0 conteniendo una cantidad fija de aceptor medidos experimentalmente están relacionados con las refracciones por cm^3 de la solución ϕ y del solvente ϕ_0 , respectivamente, según las Ecs. 2 y 3:

$$\phi = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \quad (2)$$

$$\phi_0 = \frac{n_0^2 - 1}{n_0^2 + 2} \quad (3)$$

La diferencia de las funciones refractométricas en 2 y 3, y la consideración de un desarrollo en serie de Taylor de ϕ alrededor de ϕ_0 conduce a la ecuación 4 para la mezcla en equilibrio:

$$10^3(\phi - \phi_0) = \frac{6000n_0(n - n_0)}{(n_0^2 + 2)^2} = \sum_j \Omega_j C_j \quad (4)$$

La cantidad Ω_j , para un soluto j está definida por la ecuación 5, donde R_j es la refracción molar aparente, V_j es el volumen molar aparente y C_j la concentración molar de la especie j

$$\Omega_j = R_j - V_j \phi_0 \quad (5)$$

Al introducir las concentraciones iniciales C_A^0 y C_D^0 del aceptor y el donador respectivamente, dentro de la ecuación 5 se obtienen las ecuaciones 6 y 7 para sistemas moleculares en equilibrio que involucran únicamente complejos intermoleculares de estequiometría 1:1.

$$10^3(\phi - \phi_A) = \frac{6000n_A(n - n_A)}{(n_A^2 + 2)^2} = \Omega_D C_D^0 + \Delta\Omega C_C \quad (6)$$

$$\Delta\Omega = \Omega_{DA} - (\Omega_A + \Omega_D) \quad (7)$$

Si se reordena la ecuación 7 a su forma inversa según Benesi-Hildebrand [7] se obtiene la expresión

$$B = \frac{C_D^0}{10^3(\phi - \phi_0) - \Omega_D C_D^0} = \left(\frac{1}{\Delta\Omega K} \right) \frac{1}{C_A^0} + \frac{1}{\Delta\Omega} \quad (8)$$

El valor requerido de xxx se obtiene a través de la medida de refracción de la solución que contiene únicamente al donador Ω_D . La constante de equilibrio xxx se obtienen a partir de la pendiente y el intercepto calculado por un ajuste lineal mediante mínimos cuadrados de un gráfico del inverso de C_A^0 en función de B . El cambio de volumen por mol (ΔV^0) involucrado en la formación del complejo se considera más apreciable que el cambio que ocurre en polarizabilidad electrónica ΔR en el proceso. Por lo tanto ΔV^0 se calcula, despreciando ΔR , a partir del parámetro $\Delta\Omega$ mediante las ecuaciones 9 y 10:

$$\Delta\Omega = \Delta R - \Delta V^0 \phi_0 \quad (9)$$

$$\Delta V^0 = -\Delta\Omega / \phi_0 \quad (10)$$

2.2. Sección experimental

Se emplearon los disolventes benceno, metanol, etanol, propanol, pentanol y octanol (grado HPLC, Merck) y el soluto tioxanten-9-ona (98%, Aldrich) sin purificación previa. Se verificó la pureza de los mismos mediante cromatografía líquida (HPLC Prominence LC-20AB, Shimadzu) con detector de dispersión de luz evaporativo (ELSD-LTII, Shimadzu) y medidas de índice de refracción con un refractómetro tipo ABBE de alta resolución (60/LR-CCD, Bellingham & Stanley) termostatzado a 293,15 K con un criostato (RM6, Lauda) y densidad (DMA500, Anton Paar).

Los resultados se compararon con los valores reportados en la bibliografía y concordaron de forma excelente con los mismos [4]. El índice de refracción a la longitud de onda de 589,6 nm (Lámpara de Sodio) de cada solución se midió por quintuplicado. El índice de refracción del solvente benceno fue 1,500633 a las condiciones experimentales de trabajo. La solución donadora electrónica (o aceptora protónica) se preparó a una concentración de $5 \times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de Tioxanten-9-ona en benceno como solvente, y a partir de su índice de refracción (1,501338) se calculó el parámetro óptico Ω_D . Las solucionesceptoras electrónicas (o donador protónico) se prepararon en el rango de concentración de 5×10^{-3} a $5 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ del alcohol en todos los casos.

3. Resultados y discusión

En la Tabla 1 se muestran los valores experimentales del índice de refracción n_A de la solución ternaria TX9ONA - alcohol - benceno a 293,15 K, obtenida al titular la solución binaria TX9ONA-benceno con cantidades variables de cada uno de los alcoholes metanol, etanol, propanol, pentanol y octanol. De forma general se observa que, como se espera, el valor del índice de refracción n_A de la solución alcohólica aceptora electrónica y de la mezcla ternaria n descendió con el incremento de la concentración del alcohol. Los valores del parámetro refractométrico B fueron negativos y disminuyeron en magnitud con el aumento de la concentración de cada alcohol.

En la Figura 2 se muestran las gráficas de B contra $(C_A^0)^{-1}$ para todos los alcoholes. La tendencia lineal, evidencia con un excelente ajuste al modelo de Colter-Haley y Grunwald la existencia de un equilibrio químico involucrando además de las especies reactantes la formación de un complejo débil [3, 5]. Debido a que la concentración de alcohol presente en los sistemas es baja, el equilibrio de autoasociación alcohol-alcohol hacia la formación de agregados de alcohol no está favorecido, exceptuando el caso del metanol donde su alto carácter donador protónico puede conducir a la formación de pequeños agregados.

Además, la interacción alcohol-benceno (típicamente OH-) es muy débil, y el alto grado de ajuste al modelo sugiere que la molécula de TX9ONA es capaz de romper los pocos agregados alcohol-benceno [13] y formar complejos débiles aceptor-donor electrónico con estequiometría 1:1 con el alcohol. Más aún, la evidencia experimental demuestra que la dependencia de los parámetros refractométricos con la concentración del alcohol es lineal, sugiriendo que el microambiente (capa de solvatación) de los complejos formados es constante y compuesta exclusivamente de benceno, dejando por fuera la posibilidad de una solvatación preferencial. Es decir, la molécula de TX9ONA interacciona preferencialmente con una molécula de alcohol y los complejos estequiométricos formados están solvatados por benceno.

Los resultados del ajuste lineal por el método de mínimos cuadrados de los resultados experimentales de B contra $(C_A^0)^{-1}$ se muestran en la Tabla 2. Todos los coeficientes de correlación de los ajustes fueron superiores a 0,993 en valor absoluto, excepto para 1-pentanol donde se obtuvo 0,984. Este análisis permitió obtener, a partir del corte y la pendiente, los valores para el parámetro $\Delta\Omega$ y la constante de asociación molecular K . De esta tabla es oportuno destacar que la constante de asociación o formación del complejo intermolecular, con la excepción del metanol,

disminuye a medida que aumenta el tamaño del alcohol, cuantificada mediante el número de grupos metileno (CH_2) presentes en la cadena alifática del alcohol. Un aspecto interesante de los valores obtenidos para la constante de formación es su baja magnitud, lo cual indica que a pesar de que estos complejos de estequiometría 1:1 se forman, TX9ONA interacciona muy débilmente con los alcoholes y el equilibrio está fuertemente desplazado hacia las moléculas individuales solvatadas por el disolvente benceno.

Aunque el resultado obtenido en presencia de metanol es difícil de explicar, el resto de los resultados permiten sugerir que TX9ONA interacciona con alcoholes a través de fuerzas electrostáticas, en consecuencia la interacción a través de puentes de hidrógeno es débil. Estos resultados explican el desplazamiento solvato-cromico observado para derivados análogos de benzotiazina en solventes apróticos y alcoholes, donde los resultados se ajustan de manera excelente a los modelos electrostáticos basados en el continuo dieléctrico, es decir, que las interacciones específicas no están presentes o son muy débiles [1, 10, 12].

La magnitud de las fuerzas electrostáticas depende del momento dipolar y la polarizabilidad. En los alcoholes de cadena lineal el momento dipolar no incrementa significativamente con el tamaño de la cadena alifática, en cambio la polarizabilidad aumenta de manera importante con el número de grupos metileno. Esto sugiere que las fuerzas de van der Waals que dependen de la polarizabilidad deben jugar un papel importante en la formación del complejo.

Un resultado interesante del presente estudio fue el valor positivo del parámetro ΔV , que se muestran en la Tabla 2. Este cambio positivo sugiere que, durante la interacción de TX9ONA con los alcoholes, la cadena alifática genera efecto estérico, aumentando el volumen del complejo y la distancia del enlace de hidrógeno. Esto explica el comportamiento de la constante de equilibrio y la energía libre de Gibbs en pentanol y octanol. Los resultados muestran claramente que la formación del complejo estequiométrico involucró un incremento en el volumen molar a dilución infinita con respecto a las moléculas interactuantes individuales. Esto se debe posiblemente a que la interacción del alcohol con el grupo carbonilo de TX9ONA requiere la liberación de moléculas de disolvente (benceno) de la capa de solvatación y, puesto que el disolvente tiene una estructura más rígida en la región cibotáctica que en la mezcla, la salida de estas moléculas incrementa el desorden del sistema. El cambio positivo de volumen molar a dilución infinita es fuertemente dependiente del tamaño del alcohol, aunque el mayor cambio se observó a

Tabla 1. Resultados refractométricos obtenidos de la titulación de la solución de TX9ONA (donor electrónico) en Benceno con alcoholes lineales (aceptor electrónico) a 293,15 K.

$C_A^0 / \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	n	n_A	$-B / \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
Metanol			
0,005	1,501579	1,501366	2,03
0,007	1,501357	1,501164	1,96
0,009	1,501081	1,500887	1,92
0,01	1,500838	1,500661	1,90
0,02	1,500684	1,500523	1,84
0,03	1,500522	1,500363	1,83
0,04	1,500327	1,500177	1,80
0,05	1,500239	1,500098	1,80
Etanol			
0,005	1,501496	1,501303	1,95
0,007	1,501249	1,501067	1,91
0,009	1,500984	1,500808	1,88
0,01	1,500652	1,500487	1,87
0,02	1,500549	1,500390	1,82
0,03	1,500438	1,500285	1,81
0,04	1,500292	1,500141	1,81
0,05	1,500219	1,500069	1,80
n-Propanol			
0,005	1,500899	1,500636	2,26
0,007	1,500849	1,500605	2,17
0,009	1,500812	1,500574	2,14
0,01	1,500790	1,500558	2,12
0,03	1,500468	1,500248	2,06
0,05	1,500150	1,499937	2,03
n-Pentanol			
0,005	1,501577	1,501338	4,28
0,007	1,501338	1,501125	4,06
0,009	1,501143	1,500939	3,99
0,01	1,500994	1,500794	3,89
0,03	1,500762	1,500585	3,78
0,05	1,500585	1,500430	3,64
n-Octanol			
0,005	1,501648	1,501382	4,50
0,007	1,501480	1,501249	4,22
0,008	1,501313	1,501090	4,14
0,009	1,501090	1,500992	4,06
0,01	1,501044	1,500842	4,00
0,02	1,500918	1,500728	3,80
0,03	1,500806	1,500638	3,72
0,04	1,500505	1,500345	3,66

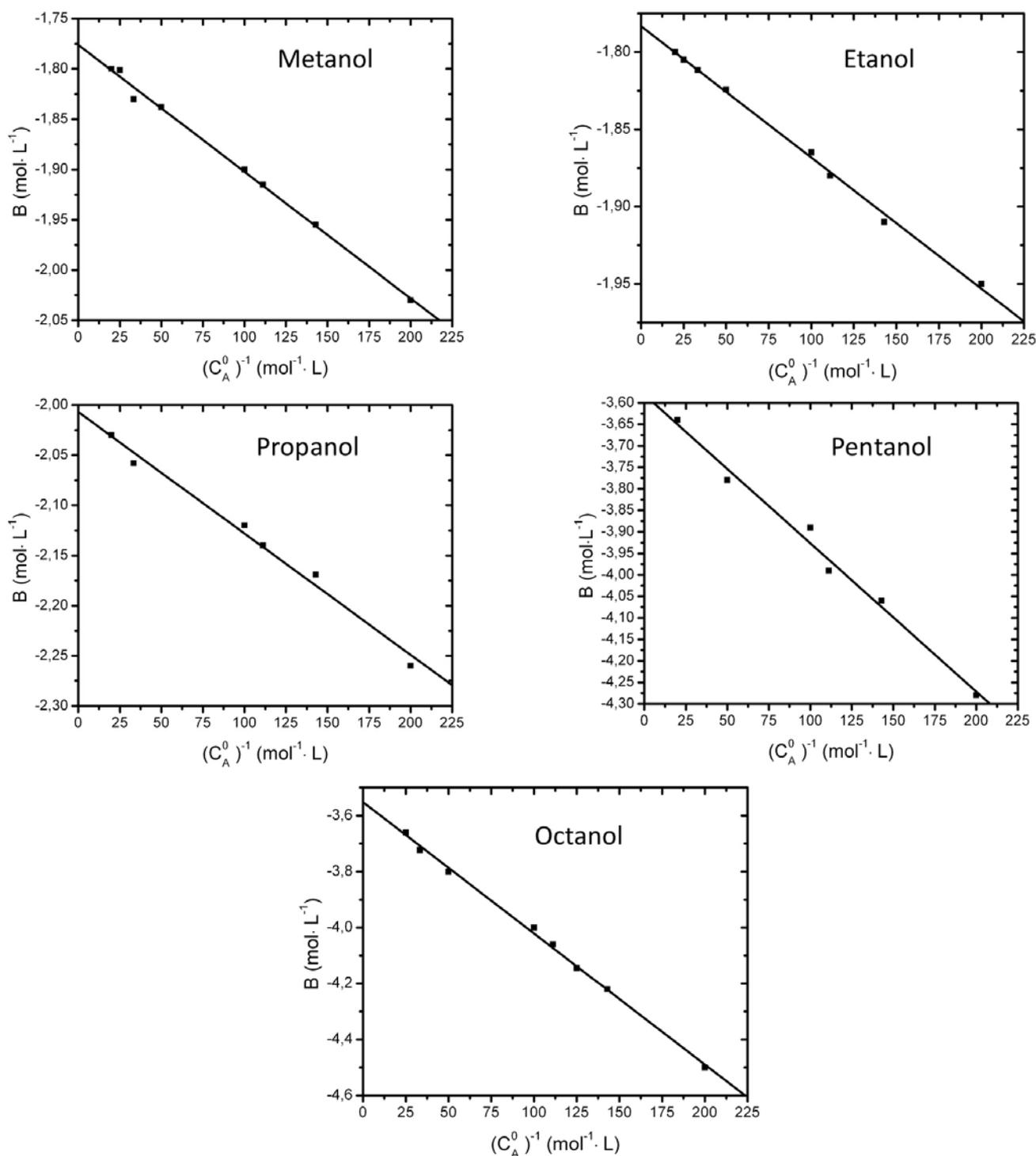


Figura 2. Dependencia del parámetro B con el inverso de la concentración del aceptor.

partir de propanol. De hecho, este cambio representó aproximadamente el doble en pentanol y octanol en relación al resto de los alcoholes. Sin embargo, el efecto estérico inducido por la cadena alifática tiene su valor umbral a partir del propanol como molécula donadora.

En la Figura 3 se muestra la energía libre de Gibbs, calculada a partir de los valores de K , en función del número de metilenos en el alcohol. De allí se concluye que, para los todos los alcoholes, la formación del complejo con TX9O-NA no es un proceso espontáneo. Esto se debe posible-

Tabla 2. Resultados del ajuste por el método de mínimos cuadrados de las curvas de B contra $(C_A^0)^{-1}$: valores de la Constante de formación del Complejo Molecular 1:1 (K), corte, pendiente, coeficiente de correlación y .

Alcohol	$K \cdot 10^3$ ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$)	$-(\Delta\Omega)^{-1}$ ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	$-(\Delta\Omega K)^{-1} \cdot 10^3$ ($\text{mol}^2 \cdot \text{L}^{-2}$)	$-R$	ΔV (cm^3)
Metanol	$1,41 \pm 0,04$	$1,776 \pm 0,004$	$1,260 \pm 0,034$	0,998	6,03
Etanol	$2,01 \pm 0,05$	$1,783 \pm 0,002$	$0,851 \pm 0,018$	0,999	6,06
n-Propanol	$1,66 \pm 0,10$	$2,008 \pm 0,008$	$1,210 \pm 0,070$	0,993	6,82
n-Pentanol	$1,04 \pm 0,10$	$3,610 \pm 0,035$	$3,260 \pm 0,296$	0,984	12,16
n-Octanol	$0,77 \pm 0,01$	$3,551 \pm 0,010$	$4,690 \pm 0,086$	0,999	12,07

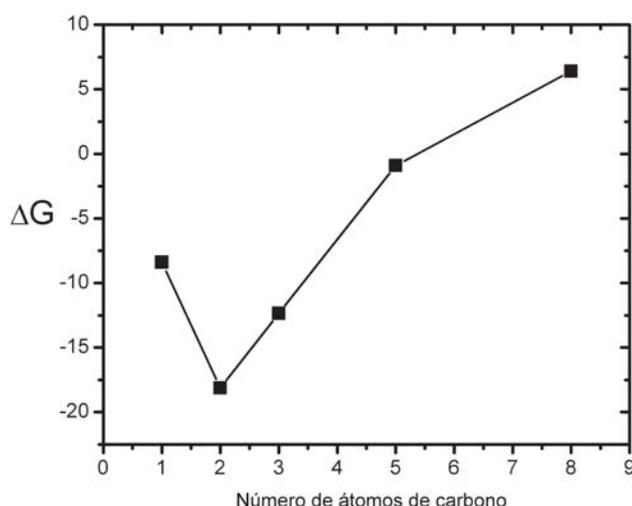


Figura 3. Dependencia de la energía libre de Gibbs de formación del complejo con el número de átomos de carbono de los alcoholes estudiados.

mente a la desestabilización del complejo TX9ONA-alcohol, como consecuencia del aumento de los grados de libertad rotacionales de la cadena alifática del segmento alcohol del complejo que afecta la magnitud del momento dipolar del complejo en el eje internuclear del enlace de hidrógeno. Este fenómeno se ha reportado en la interacción de 1-octanol con acetato de amilo e isoamilo [9]. A pesar de esto, el comportamiento del metanol no concuerda con lo establecido anteriormente. La anomalía del metanol se puede explicar con base en su mayor carácter protónico, lo cual pudiera favorecer la formación de pequeños agregados metanol-metanol con energía de interacción mayor con relación a la energía de interacción TX9ONA-Metanol.

Finalmente estos resultados permiten sugerir que la interacción de este fármaco con la pared celular o el sitio de acción es mediante interacciones de apilamiento e interacciones electrostáticas con grupos no polares asistidas débilmente por enlaces de hidrógeno.

4. Consideraciones finales

El estudio refractométrico presentado muestra que TX9ONA forma complejos débiles de estequiometría 1:1 con alcoholes lineales, las respectivas constantes de formación TX9ONA-alcohol disminuyen en magnitud al incrementar la cadena alquímica del alcohol. El metanol tiene un comportamiento anómalo. Los resultados indican que TX9ONA interacciona muy débilmente con los alcoholes mediante enlaces de hidrógeno y el equilibrio está fuertemente desplazado hacia las moléculas individuales solvatadas por el benceno. La formación del complejo con TX9ONA no es un proceso termodinámicamente favorable para los alcoholes estudiados. El cambio de volumen molar a dilución infinita involucrado en la formación del complejo TX9ONA-alcohol es sensible al tamaño de la cadena alquímica del alcohol.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación, PetroRegional del Lago S.A. (PERLA) y al Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas (INZIT) por el financiamiento parcial a través del proyecto Misión Ciencia No. 2007000881 y el proyecto de apoyo a grupos G-2005000403.

Referencias

- AARON, J.-J.; MAAFI, M.; KERSEBET, C.; PÁRKÁNYI, C.; ANTONIOUS, M.S.; MOTOHASHI, N. (1996). A solvatochromic study of new benzo[a]phenothiazines for the determination of dipole moments and specific solute-solvent interactions in the first excited singlet state. *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.* 101 (Suppl 2-3): 127-136.
- AYRANCI, E.; AKGUL, G. (2002). Apparent Molar Volumes and Viscosities of Lauric, Palmitic, and Stearic Acids in 2-Butanol at (20, 30, 40, and 60) °C. *J. Chem. Eng. Data* 48 (Suppl 1): 56-60.

3. COLTER, A.K.; GRUNWALD, E. (1970). Application of differential refractometry to the measurement of association constants for molecular complex formation. **J. Phys. Chem.** 74 (Suppl 20): 3637-3642.
4. EL-DOSSOKI, F. I. (2007). Refractive Index and Density Measurements for Selected Binary Protic-Protic, Aprotic-Aprotic, and Aprotic-Protic Systems at Temperatures from 298.15 K to 308.15 K. **J. Chinese Chem. Soc.** 54 (Suppl 5): 1129-1137.
5. GRUNWALD, E.; HALEY, J.F. (1968). Acid dissociation constant of trifluoroacetic acid in water measured by differential refractometry. **J. Phys. Chem.** 72 (Suppl 6): 1944-1948.
6. HOEILAND, H.; SKAUGE, A.; STOKKELAND, I. (1984). Changes in partial molar volumes and isentropic partial molar compressibilities of stacking of some nucleobases and nucleosides in water at 298.15 K. **J. Phys. Chem.** 88 (Suppl 25): 6350-6353.
7. HUSAIN, N.; AGBARIA, R.A.; WARNER, I.M. (1993). Spectroscopic analysis of the binding of doxorubicin to human α -1 acid glycoprotein. **J. Phys. Chem.** 97 (Suppl 41): 10857-10861.
8. J. BLANDAMER, M.; HILAND, H. (1999). Volumetric properties of solutions: A novel method of data analysis yielding partial molar volumes and partial molar expansions of solutes. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 1 (Suppl 8): 1873-1875.
9. KRISHNAMURTHI, P.; BALAMURALIKRISHNAN, S. (2009). Dielectric studies of molecular interactions of 1-octanol and p-chlorophenol with amyl acetate and iso amyl acetate in carbon tetrachloride system. **J. Convergence Eng. Tech. Sci.** 1 (Suppl 1): 23-26.
10. MORLET-SAVARY, F.; LEY, C.; JACQUES, P.; WIEDER, F.; FOUASSIER, J.P. (1999). Time dependent solvent effects on the T1-Tn absorption spectra of thioxanthone: a picosecond investigation. **J. Photochem. Photobiol. A. Chem.** 126 (Suppl 1-3): 7-14.
11. OLIVEIRA, B.G. (2008). The Electronic Structure of the $C_2H_3Cl \cdots HX$ (X = Cl, CN, NC AND CCH) Vinylchloride Complexes Evaluated Via Topological Parameters and DFT Calculations. **An. Asoc. Quím. Argent.** 96 (Suppl 1-2): 42-54.
12. PÁRKÁNYI, C.; BONIFACE, C.; AARON, J.J.; MAAFI, M. (1993). A quantitative study of the effect of solvent on the electronic absorption and fluorescence spectra of substituted phenothiazines: evaluation of their ground and excited singlet-state dipole moments. **Spectrochim. Acta A** 49 (Suppl 12): 1715-1725.
13. RUDAN-TASIĆ, D.; KLOFUTAR, C. (1998). Apparent Molar Volume and Expansibility of Cyclohexanol in Benzene and Cyclohexane Solutions. **Monatsh. Chem.** 129 (Suppl 12): 1245-1257.
14. SAHAI, R.; SINGH, V. (1981). Modified Method for the Determination of Stoichiometry and Formation Constant of Molecular Complexes by Differential Refractometry. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 54 (Suppl 1): 285-286.
15. SONAR, A.N.; PAWAR, N.S. (2010). Acoustic and Volumetric Properties of Digoxin and Thiabendazole in 1,4-Dioxane at 303 K. **Electron. J. Chem.** 7 (Suppl 3): 789-794.
16. STAMM, H.; STRUMM, H.-O.; JÄCKEL, H.; SCHILLING, G.; BEIJER, B.; BETHKE, S. (2002). Molecular Complexes, 13. Weak Arene Complexes of Nitroaromatics. 1H NMR Studies of Conformations and Polar Effects. *syn-anti* Selectivity of 5-Nitrofurfural. **Z. Naturforsch. B** 57 (Suppl 1305-1314).
17. STOLYPIN, V.F. (1997). Complexation of 18-Crown-6 Ether with Acetonitrile. **Russ. J. Phys. Chem.** 71 (Suppl 12): 1969-1973.
18. TANG, T.-H.; CUI, Y.-P. (1996). A theoretical study of some hydrogen-bonded complexes using the theory of atoms in molecules. **Can. J. Chem.** 74 (Suppl 6): 1162-1170.
19. YOSHIDA, Z.-I.; OSAWA, E. (1965). A Convenient Method of Determining the Stability of a 1:1 Complex in Solution by the Refractometric Method. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 38 (Suppl 1): 140-140.
20. ZIELKIEWICZ, J. (2003). Preferential solvation in (amide + alcohol) binary mixtures. Part 1. The N-methylpyrrolidone + ethanol mixture at $T = 313.15$ K: thermodynamic results and molecular dynamics calculations. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 5 (Suppl 8): 1619-1630.